

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Análisis costo – efectividad del uso de acetato de
leuprolide frente a goserelina, pertenecientes al
programa Onconaval, en el tratamiento de pacientes con
cáncer de próstata atendidos en el período de enero 2008
a diciembre 2011 en el Centro Médico Naval “Cirujano
Mayor Santiago Távara**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Víctor Abraham Alarcón Guillén

Oscar Humberto Quevedo Valverde

ASESORES

Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño

Mg. Dr. Miguel O. Benito Masías

Lima – Perú

2014

DEDICATORIA

A mis padres, Abraham Alarcón y Victoria Guillén, por ser ejemplos de esfuerzo, constancia, sacrificio y dedicación, gracias por sus sabios consejos, por su amor y apoyo incondicional.

A Lizet por su amor, comprensión, dedicación y por estar ahí, día a día, impulsándome a ser mejor y crecer juntos.

A mi hermana María, a mis sobrinos, a todos mis familiares y amigos que hicieron esto posible. "Víctor"

A mi madre, María Rosa Valverde, a mi padre, Víctor Quevedo, que aunque no esté presente físicamente en estos momentos, siempre estuvo y estará junto a mí, a mis hermanas y hermano, a cada uno de mis familiares y amigos, a estas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme todo su cariño, amor y comprensión, a ustedes por siempre mi corazón, y mi agradecimiento. "Oscar"

AGRADECIMIENTOS

A Dios, que guía nuestras vidas, nos protege, nos inspira y nos impulsa para seguir adelante.

A la Mg. Q.F. Jesús Rumiche Briceño y al Dr. Miguel Benito Masías por sus invaluables orientaciones, sus sabios consejos y recomendaciones como asesores, que hicieron posible la realización y desarrollo del presente trabajo de investigación.

Al Q.F. Maykel Centeno y todas las personas del Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, que mediante su apoyo desinteresado, permitieron la ejecución del presente trabajo.

A los distinguidos miembros del jurado Examinador y Calificador, por su colaboración, valiosos aportes y sugerencias recibidas en la culminación de este trabajo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
I.	INTRODUCCIÓN..... 1
II.	GENERALIDADES 3
2.1.	Cáncer de próstata (CIE 10: C6)..... 3
2.1.1.	Epidemiología 3
2.1.2.	Clasificación por etapas del cáncer de próstata 6
2.1.3.	Escala de Gleason 9
2.1.4.	Agrupación por etapas 10
2.2.	Antígeno prostático específico (PSA) 11
2.3.	Tratamiento del cáncer de próstata 14
2.3.1	Bloqueo androgénico 14
2.3.2	Terapia hormonal 16
2.4.	Análisis económico en salud 20
2.4.1.	Análisis de minimización de costos 20
2.4.2.	Análisis costo - utilidad 21
2.4.3.	Análisis costo - beneficio. 21
2.4.4.	Análisis costo - efectividad 22
III.	DISEÑO METODOLÓGICO 26
3.1.	Tipo de estudio 26
3.2.	Descripción de los sujetos participantes 26

3.3. Materiales	26
3.4. Población y muestra	27
3.4.1. Selección de los pacientes	27
3.5. Metodología	29
3.5.1. Recopilación de datos a partir de las historias clínicas ...	29
3.5.2. Consumo y costo de los medicamentos en la terapia oncológica	29
3.5.3. Análisis costo-efectividad	30
3.5.4. Análisis de datos	31
IV. RESULTADOS	32
V. DISCUSIÓN.....	42
VI. CONCLUSIONES	48
VII. RECOMENDACIONES	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
IX. ANEXOS	59

ABREVIATURAS

BA : Bloqueo androgénico

BAT : Bloqueo androgénico total

PSA : Antígeno prostático específico (deriva de las siglas en inglés
Prostate Specific Antigen)

LHRH : Hormona liberadora de hormona luteinizante

DES : Dietilestilbestrol

CMN : Centro Médico Naval

CMST: Cirujano Mayor Santiago Távara

CIP : Código de identificación personal

ON : Código onconaval

TURP : Resección transuretral de la próstata

DRE : Examen digital rectal

ADT : Terapia de privación androgénica (deriva de las siglas en inglés
Androgen Deprivation Therapy)

DHT : Dihidroxitestosterona

LH : Hormona luteinizante

FSH : Hormona foliculoestimulante

RESUMEN

El presente es un estudio farmacoepidemiológico de corte farmacoeconómico que sigue un diseño de tipo analítico y retrospectivo, el cual ha sido realizado en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, con el objetivo de determinar y comparar la relación costo-efectividad de acetato de leuprolide 7,5 mg frente a goserelina 3,6 mg en el tratamiento del cáncer de próstata durante el período de enero 2008 a diciembre 2011. Se revisaron las historias clínicas de 46 pacientes varones diagnosticados con cáncer de próstata, con edades entre 50 a 79 años y que acudieron a los servicios de Oncología o Urología y a quienes se les prescribió uno de los fármacos en estudio. Se observó que 58,7 % de las prescripciones fueron realizadas en el servicio de Oncología y 41,3 % en el servicio de Urología; en el primer servicio el tratamiento con el medicamento evaluado fue de bloqueo androgénico intermitente a diferencia del segundo donde fue un tratamiento de bloqueo androgénico continuo, empleando alguno de los medicamentos en estudio. Ambos fármacos presentaron una efectividad alta expresada en porcentaje de reducción de antígeno prostático específico, de 85,84 % con acetato de leuprolide 7,5 mg y de 90,72 % con goserelina 3,6 mg, diferencia que no es estadísticamente significativa ($p>0,05$); logrando el objetivo terapéutico de alcanzar valores de antígeno prostático específico menores a 4 ng/mL, durante el período de estudio. El fármaco que obtuvo la menor relación costo-efectividad fue goserelina 3,6 mg, fue de 73,69 frente a 155,27 nuevos soles por porcentaje de reducción de antígeno prostático específico para acetato de leuprolide 7,5 mg.

Palabras clave: Acetato de leuprolide, goserelina, cáncer de próstata, antígeno prostático específico, costo-efectividad.

ABSTRACT

This is a pharmacoepidemiological study of pharmacoeconomic court following an analytical and retrospective design, which has been carried out in the Centro Médico Naval "Santiago Távara", with the purpose of determining and comparing cost-effectiveness of leuprolide acetate 7,5 mg against goserelin 3,6 mg in prostate cancer treatment over the period from January 2008 to December 2011. 46 male patient's clinical record revision diagnosed with prostate cancer, who were aged between 50 to 79 years old, attending in Oncology or Urology services who were prescribed one the study drugs. It was observed that 58,7 % prescriptions were made in Oncology service and 41,3 % in Urology service, first service the treatment with drug evaluated was intermittent androgen blockade unlike the second which was treatment continuous androgen blockade using some of the study drugs. Both drugs had an high effectiveness as reduction percentage Prostate Specific Antigen, 85,84 % with leuprolide acetate 7,5 mg and 90,72 % with goserelin 3,6 mg, difference is not statistically significant ($p > 0,05$), achieving therapeutic objective to achieve Prostate Specific Antigen values lower than 4 ng/mL over the study period. The drug had the lowest cost-effectiveness ratio was goserelin 3,6 mg, 73,69 facing 155,27 Nuevos soles per Prostate Specific Antigen reduction percentage obtained leuprolide acetate 7,5 mg .

Keywords: Leuprolide acetate, goserelin, prostate cancer, Prostate Specific Antigen, cost-effectiveness.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un problema de salud pública mundial que, se presenta principalmente en hombres de edad avanzada; casi dos tercios de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en hombres de 65 años o más; siendo aproximadamente 67 años la edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico. Es el más común después del cáncer de piel, entre los hombres en los Estados Unidos.

Según datos estadísticos, la incidencia de cáncer de próstata en el Centro Médico Naval (CMN) se ha incrementado en un 48 % entre los años 2008 y 2010, representando 32% del total de cánceres registrados en el año 2010 en hombres y 22 % del total de casos de cáncer en varones y mujeres.

El tratamiento farmacológico para enfermedades oncológicas, significa una alta inversión para el sistema de salud de los países, y el Perú no es la excepción, tal como lo demuestra un estudio de costos de medicamentos oncológicos realizado por el Ministerio de Salud, en el año 2011, donde el fármaco goserelina 3,6 mg representó un gasto para el estado de 779,80 nuevos soles por cada ampolla y de 640,00 nuevos soles por cada ampolla de leuprorelina 2,8 mg (leuprolina 2,8 mg).

Por tal motivo, en nuestro país donde se asigna un presupuesto limitado para los gastos de salud, resulta de suma importancia utilizar racionalmente los recursos y para ello es necesaria la realización de este tipo de estudio fármacoeconómico.

Considerando que el cáncer de próstata es una de las enfermedades más prevalentes en varones; que en nuestro país el número de casos se viene incrementando a través de los años y que el tratamiento para esta enfermedad es de un costo elevado, nos planteamos lo siguiente:

a. Planteamiento del problema

- Cuál es la alternativa más costo - efectiva entre acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg en el tratamiento del cáncer de próstata.

b. Objetivo General

- Determinar y comparar la relación costo - efectividad de acetato de leuprolide 7,5 mg frente a goserelina 3,6 mg, estableciendo la relación más costo - efectiva para el tratamiento del cáncer de próstata.

c. Objetivos Específicos

- Determinar los niveles de antígeno prostático específico en las historias clínicas de los pacientes pertenecientes al estudio.
- Determinar los valores monetarios correspondientes al consumo de acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg por el grupo de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.
- Determinar la relación costo - efectividad de los fármacos en estudio.

II. GENERALIDADES

2.1. Cáncer de próstata (CIE 10: C6)^{1,2}

Es el tipo de cáncer que se forma en los tejidos de la próstata (una glándula del aparato reproductor masculino que se encuentra debajo de la vejiga y adelante del recto). El cáncer de próstata se presenta, por lo general, en hombres de edad avanzada y la incidencia de éste aumenta con mayor rapidez con la edad.

2.1.1. Epidemiología

El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte en varones de los Estados Unidos, después del cáncer de pulmón. Aproximadamente uno de cada 36 hombres morirá por cáncer de próstata³.

En los Estados Unidos se estiman 238 590 nuevos casos y una mortalidad de 29 720 defunciones para el 2013. En referencia al cáncer de próstata⁴, se estimaron 14 600 nuevos casos y 1 600 defunciones en la población hispana en el 2012; además, en esta población, los casos nuevos de cáncer de próstata ocupan el segundo lugar sólo superado por el cáncer de mama⁵.

Según estudios en países como Cuba, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar como causa de muerte, con una tasa de 254,1 por 100 mil habitantes, seguido por el de pulmón, el cual alcanza 189,6 por 100 mil habitantes⁶.

En el Perú, según informes del Ministerio de Salud; indican que el cáncer de próstata es el más frecuente en varones. La tasa de incidencia estimada es de 18,9 por 100 mil varones y la mortalidad asciende a 13,6 por 100 mil varones⁷.

Un estudio de costo de medicamentos oncológicos realizado por el Ministerio de Salud, en el año 2011, concluyó que el fármaco goserelina 3,6 mg representó un gasto para el estado de 779,80 nuevos soles por cada ampolla y de 640,00 nuevos soles por cada ampolla de leuprorelina 2,8 mg (leuprolina 2,8 mg)⁸.

En nuestro país el número de casos de cáncer de próstata se viene incrementando a través de los años, lo que conlleva que el tratamiento para esta enfermedad sea de un costo elevado⁹. Según datos estadísticos, la incidencia de cáncer de próstata en el CMN se ha incrementado en un 48 % entre los años 2008 y 2010 ¹⁰.

El cáncer de próstata se ha identificado en tres variantes^{11,12}:

- a. El cáncer clínico: es aquel diagnosticado por examen físico, de laboratorio (donde se destaca al marcador tumoral antígeno prostático específico) y síntomas¹³⁻¹⁵.
- b. El cáncer incidental: se puede definir como aquel que cursa sin evidentes síntomas neoplásicos, a este nivel, que es descubierto casualmente en el examen microscópico del

tejido resecado posterior a una cirugía prostática, bajo el supuesto diagnóstico de benignidad¹⁶.

- c. El cáncer latente: el cual es detectado como un hallazgo en la necropsia, no relacionado con la causa de la muerte¹⁷.

Se han identificado varios factores de riesgo para el cáncer de próstata, tales como^{17,18}:

- a. Edad: a mayor edad mayor es el aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata.
- b. La raza: se ha evidenciado que los estadounidenses afroamericanos tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de próstata que los caucásicos; además, los primeros tienden a manifestar la enfermedad en estadios más tardíos que los últimos.
- c. Antecedentes familiares: una historia familiar positiva de cáncer de próstata también aumenta el riesgo relativo de cáncer de próstata.
- d. Alimentación: una ingesta alta de grasas en la dieta aumenta el riesgo relativo de cáncer de próstata.
- e. Otros: otra exposición que puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata es el cadmio, que se encuentra en el humo de los cigarrillos, en las baterías alcalinas y en la industria de la soldadura; hay que tener presente que esta información se encuentra en medio de opiniones encontradas.

2.1.2. Clasificación por etapas del cáncer de próstata

La etapa (estadio o extensión) de un cáncer es uno de los factores más importantes para seleccionar las opciones de tratamiento y para predecir el pronóstico de un hombre. La etapa se basa en los resultados de la biopsia de la próstata (incluyendo la puntuación Gleason), el nivel de PSA, y cualquier otro examen o prueba que se realiza para determinar cuán lejos se propaga el cáncer.

a. El sistema TNM de estadificación (clasificación por etapas) del AJCC

El sistema TNM (Tumor - Nódulo - Metástasis)¹⁷⁻²⁰, del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la guía estándar más utilizada que sirve para describir cuanto se propaga un cáncer y es utilizada por los especialistas en el tratamiento del cáncer.

Se basa en cinco criterios clave de información:

- La extensión del tumor primario (categoría T).
- Si el cáncer se propaga a los ganglios linfáticos (nódulos) cercanos (categoría N).
- La ausencia o presencia de metástasis a distancia (categoría M).
- El nivel de PSA al momento de realizar el diagnóstico.

- La puntuación Gleason, según la biopsia de la próstata (o cirugía).

Existen dos tipos de clasificación por etapa para el cáncer de próstata:

- Etapa clínica
- Etapa patológica

Ambos tipos de clasificación usan las mismas categorías (pero la categoría T1 no es usada en la etapa patológica).

b. Categorías T (clínicas)

Hay cuatro categorías para describir la extensión local del tumor de la próstata, desde T1 hasta T4. La mayoría de éstas también tienen subcategorías. Algunos autores consideran también otras dos categorías, TX y T0^{17,18,20}.

TX: Tumor primario que no se puede evaluar.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

c. Categorías N

Las categorías N describen si el cáncer se propaga a los ganglios (nódulos) linfáticos cercanos (regionales).

NX: los ganglios linfáticos adyacentes no fueron evaluados.

N0: el cáncer no se propaga a ningún ganglio linfático adyacente.

N1: el cáncer se propaga a uno o más ganglios linfáticos cercanos en la pelvis.

d. Categorías M

Las categorías M describen si el cáncer se propaga a partes distantes del cuerpo. Los huesos y los ganglios linfáticos distantes son los lugares más comunes donde el cáncer de próstata se propaga, aunque también se puede propagar a otros órganos, por ejemplo a los pulmones y al hígado.

M0: el cáncer no se propaga a los ganglios linfáticos cercanos.

M1: el cáncer se propaga más allá de los ganglios linfáticos cercanos.

- **M1a:** el cáncer se propaga a los ganglios linfáticos distantes (en el exterior de la pelvis).
- **M1b:** el cáncer se propaga a los huesos.
- **M1c:** el cáncer se propaga a otros órganos tales como los pulmones, el hígado o el cerebro (con propagación a los huesos o sin ella).

2.1.3. Escala de Gleason

Se recomienda el puntaje Gleason debido al sistema de calificación de elección, el cual tiene en cuenta la heterogeneidad morfológica inherente del cáncer de próstata, por lo que varios estudios han reconocido claramente su valor pronóstico.

Es un sistema que se basa en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia de la próstata.

La puntuación de Gleason o la suma de Gleason es la suma del grado primario y el secundario; dado que los grados de Gleason varían de 1 a 5, las puntuaciones de Gleason, o las sumas, van de 2 a 10^{17,18, 20}.

Según la puntuación de Gleason podemos agrupar a los tumores de la siguiente manera:

- Gleason X El puntaje de Gleason no se puede procesar
- Gleason 2 - 4 Bien diferenciado
- Gleason 5 - 6 Moderadamente diferenciado
- Gleason 7 Moderadamente o pobremente diferenciado
- Gleason 8 - 10 Pobremente diferenciados / no diferenciado

2.1.4. Agrupación por etapas^{18,19}

Una vez que se han determinado las categorías T, N y M, esta información se combina, junto con la puntuación de Gleason y la prueba de PSA, en un proceso denominado agrupación por etapas. Si la puntuación de Gleason o los resultados del PSA no están disponibles, la etapa se puede basar en las categorías T, N, M. La etapa general se expresa en números romanos desde I (la etapa menos avanzada) hasta IV (la etapa más avanzada). Esto se hace para ayudar a determinar las opciones de tratamiento y la expectativa de supervivencia o curación (pronóstico).

Etapas I: aplica uno de los siguientes:

- T1, N0, M0, puntuación de Gleason de 6 o menos, PSA menos de 10.
- T2a, N0, M0, puntuación de Gleason de 6 o menos, PSA menos de 10.

Etapas IIA: aplica uno de los siguientes:

- T1, N0, M0, puntuación de Gleason de 7, PSA menos de 20.
- T1, N0, M0, puntuación de Gleason de 6 o menos, PSA de por lo menos 10, pero menos de 20.
- T2a o T2b, N0, M0, puntuación de Gleason de 7 o menos, PSA menos de 20.

Etapla IIB: aplica uno de los siguientes:

- T2c, N0, M0, cualquier puntuación Gleason, cualquier PSA.
- T1 o T2, N0, M0, cualquier puntuación Gleason, PSA de 20 o más: el cáncer aún no comienza a propagarse fuera de la próstata.
- T1 o T2, N0, M0, puntuación de Gleason de 8 o más, cualquier PSA: el cáncer aún no comienza a propagarse fuera de la próstata.

Etapla III

- T3, N0, M0, cualquier puntuación Gleason, cualquier PSA.

Etapla IV: aplica uno de los siguientes:

- T4, N0, M0, cualquier puntuación Gleason, cualquier PSA.
- Cualquier T, N1, M0, cualquier puntuación Gleason, cualquier PSA.
- Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier puntuación Gleason, cualquier PSA.

2.2. Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una enzima proteolítica producida casi exclusivamente por la próstata; pero también en glándulas perianales, para-uretrales, sudoríparas, tiroides, placenta, mama, endometrio, inclusive se encuentra en la leche. Una pequeña parte del PSA pasa a la circulación sanguínea (vida media de 2,2 a 3,2 días) y es

precisamente ésta la que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata (marcador tumoral). El rango normal del PSA va de 0 - 4 ng/mL (según National Comprehensive Cancer Network (NCCN)). Un nivel de PSA de 4 a 10 ng/mL es considerado como elevación ligera; niveles entre 10 y 20 ng/mL elevación moderada; cualquier nivel por encima de 20 ng/mL altamente elevado. El PSA está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para el diagnóstico de cáncer de próstata en mayores de 50 años²¹.

Cuando se forma el cáncer de próstata, el nivel de PSA generalmente aumenta a más de 4 ng/mL. Aun así, un nivel menor de 4 no garantiza que un hombre no tenga cáncer, pues alrededor del 15 % de los hombres con un PSA menor de 4 darán positivo para la presencia de cáncer de próstata en una biopsia. Los hombres que tienen un nivel de PSA en el intervalo de 4 a 10 tienen una probabilidad de 1 en 4 de presentar cáncer de próstata. Si el PSA es mayor de 10, la probabilidad de cáncer de próstata es de más de 50 %²².

Entre los otros factores que, aparte del cáncer de próstata, también pueden hacer que aumenten los niveles de PSA, tenemos^{17,18,21,22}:

- Una próstata agrandada, como la hiperplasia prostática benigna (BPH, no es cáncer), que muchos hombres padecen a medida que envejecen.
- Una edad avanzada.

- Infección o inflamación de la glándula prostática (prostatitis).
- Eyaculación (puede aumentar el PSA por un periodo de tiempo breve).
- Montar en bicicleta (aunque no todos los estudios han coincidido con esto).
- Ciertas pruebas urológicas.
- Ciertas medicinas, tal como testosterona.

Algunos factores que pueden causar que los niveles de PSA bajen, aún cuando hay cáncer^{17,18,21,22}:

- Ciertos medicamentos: algunas medicinas utilizadas para tratar la hiperplasia prostática benigna o síntomas urinarios pueden reducir los niveles de PSA.
- Mezclas de hierbas: algunas mezclas de hierbas que son vendidas como suplementos dietéticos también podrían ocultar un alto nivel de PSA.
- Obesidad: los hombres muy obesos suelen tener niveles de PSA más bajos.
- Aspirina: los hombres que toman regularmente aspirina pueden tener niveles de PSA más bajos. Es posible que este efecto sea mayor en los hombres que no fuman. Se necesitan más investigaciones para confirmar esto.

2.3. Tratamiento del cáncer de próstata

2.3.1. Bloqueo androgénico (BA)

El Bloqueo Androgénico es la piedra angular en el tratamiento del Cáncer de próstata metastásico, al incrementar la supervivencia global en los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad así como la aparición de síntomas^{23,24}.

a. Esquemas del bloqueo androgénico^{23,27-30}

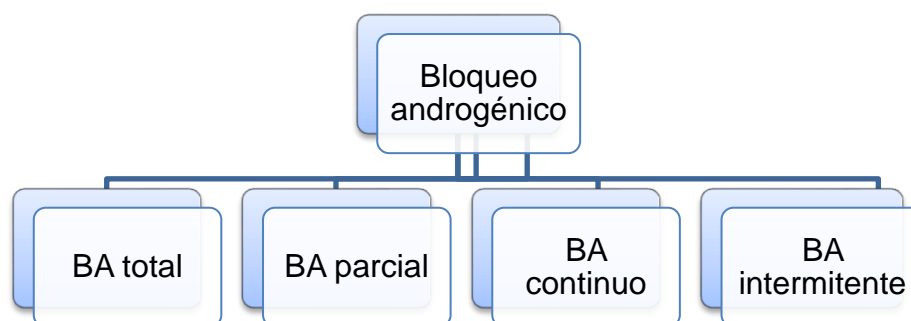


Figura 1. Esquema de bloqueo androgénico

La forma de administrar el bloqueo androgénico (BA) varía en cuanto al tiempo de prescripción y en relación al efecto que se obtiene, dependiendo si es a nivel central o también a nivel periférico, subdividiéndose en:

- **BA Total:** tiene el objetivo de bloquear la producción androgénica suprarrenal o su efecto a nivel periférico, y está indicado en la castración farmacológica (con agonistas LHRH) o quirúrgica junto con antiandrógenos no

esteroideos, lo que permite abolir el efecto de la testosterona en un 100 %^{23,25-27}.

- **BA Parcial:** se emplean medicamentos que inhiben la producción de andrógenos testiculares (70 a 85 %), sin bloquear la producción o acción de andrógenos suprarrenales²⁷.
- **BA Continuo:** es aquel que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece²⁷.
- **BA Intermitente:** se implementan periodos de privación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con PSA, testosterona sérica y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses)²³. El principal objetivo de esta modalidad es reducir la tasa de efectos indeseables del BA con un menor costo, mejor apego al tratamiento y reducción de la velocidad de transición a un estado hormono-refractario (apareciendo bajo BA continuo en un promedio de 18 a 30 meses)²⁸⁻³⁰. La eficacia oncológica es similar a la terapia continua, de acuerdo con lo establecido en las guías de la Asociación Europea de Urología del 2010^{23,28-30}.

2.3.2. Terapia hormonal^{23,25,26,31-33}

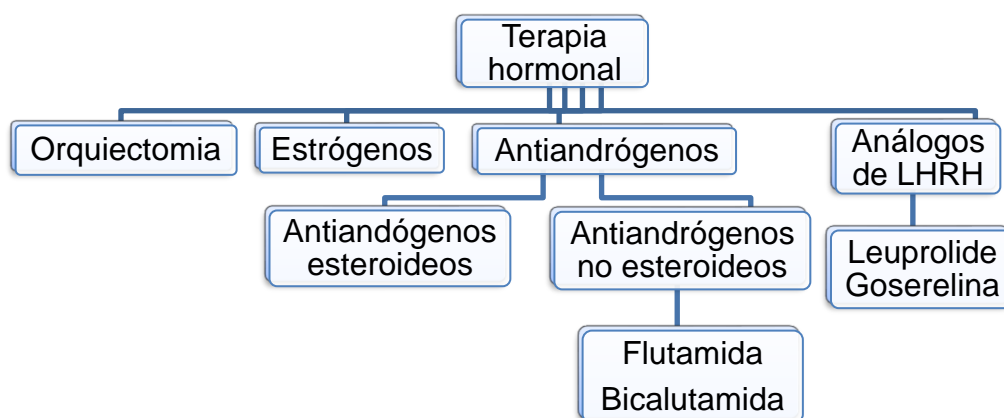


Figura 2. Esquema de terapia hormonal

Huggins y Hodges³¹ en 1941, demostraron la hormonodependencia del cáncer de próstata y 50 años después la hormonoterapia en sus distintas modalidades terapéuticas; lo que sigue siendo la piedra angular de los pacientes afectados con esta neoplasia, sea cual fuese el tratamiento utilizado (dietilestilbestrol, los análogos de LHRH o antiandrógenos).

A la terapia hormonal también se le llama terapia de privación de andrógenos (ADT) o terapia supresora de andrógenos. El objetivo de este tratamiento es reducir los niveles de las hormonas masculinas, llamadas andrógenos, en el cuerpo, o prevenir que estas hormonas alcancen las células cancerosas de la próstata.

La terapia hormonal se emplea:

- Si no puede someterse a cirugía o radioterapia, o si estos tratamientos ya no pueden curar porque el cáncer se ha propagado más allá de la glándula prostática.
- Si el cáncer continúa o regresa después del tratamiento con cirugía o radioterapia.
- Asociado a radioterapia como tratamiento inicial si se encuentra riesgo más elevado de que el cáncer regrese después del tratamiento (según una alta puntuación de Gleason, un alto nivel de PSA o crecimiento del cáncer fuera de la próstata).
- Antes de la radioterapia para tratar de reducir el tamaño del tumor y lograr que el tratamiento sea más eficaz.

a. Tipos de terapia hormonal³³

Se pueden emplear varios tipos de terapia hormonal para tratar el cáncer de próstata.

- **Orquiectomía (castración)**

Se extirpan los testículos, que es donde se produce la mayor parte de los andrógenos (testosterona y DHT). Al eliminar esta fuente, la mayoría de los cánceres de próstata dejan de crecer o se reduce su tamaño por un tiempo. Este procedimiento es probablemente el más económico y simple para reducir los niveles de

andrógenos en el cuerpo, sin embargo, contrario a algunos otros procedimientos de reducción de niveles de andrógenos, éste es permanente y muchos hombres tienen problemas para aceptar la extirpación de sus testículos¹⁹.

- **Estrógenos**^{27,33,34-39}

Históricamente, los derivados del estilbestrol fueron los primeros esquemas de tratamiento hormonal en ser descritos para el cáncer de próstata. Se han propuesto como segunda línea de BA, porque los derivados estrogénicos son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, provocando disminución en los niveles de PSA en el 43 % de estos pacientes cuando se administran a dosis bajas.

- **Antiandrógenos**

Funcionan al impedir la unión de los andrógenos naturales con sus receptores mediante un antagonismo competitivo. Evitan el efecto de recrudescimiento o llamarada (flare up), producido por el pico en la secreción de testosterona por los agonistas LHRH³⁹. Por sus mecanismos de acción se clasifican en:

- a. **Antiandrógenos esteroideos:** entre los fármacos disponibles tenemos al acetato de ciproterona²⁶.
- b. **Antiandrógenos no esteroideos**^{24,27}: los integrantes de este grupo poseen una estructura bioquímica similar incluyéndose:
 - Flutamida^{23,27,39-41}
 - Bicalutamida^{25,27,42-47}
- **Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)**^{25-27,48}

Los agonistas LHRH tienen la ventaja de ser fármacos que se pueden administrar de forma intermitente. Consiguen lograr niveles androgénicos similares a los alcanzados por la castración quirúrgica (0,2-0,5 ng/mL alrededor de la tercera a cuarta semana), por lo que son alternativas viables a la orquiectomía bilateral, con un efecto similar sobre la supervivencia global a dos años²⁷.

Los análogos disponibles en la actualidad incluyen.

- Leuprolide^{27,40,49-52}
- Goserelina⁵³⁻⁶²

2.4. Análisis económico en salud

En la actualidad, los recursos que pueden ser destinados al gasto farmacoterapéutico son limitados, por lo que es necesario racionalizar su gasto y priorizar en la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas comparativas.

Los estudios de farmacoeconomía nos van a permitir conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado para tratar las distintas enfermedades y, por lo tanto, nos ayudarán a determinar que opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria.

La información que nos van a suministrar los estudios de farmacoeconomía va a ser importante al negociar precios y financiación pública de los nuevos medicamentos; así como lograr que, tanto en atención primaria como en asistencia hospitalaria, se utilicen rutinariamente los medicamentos con una mejor relación costo-efectividad^{63,64}.

Disponemos de distintos tipos de estudios fármacoeconómicos:

2.4.1. Análisis de minimización de costos

Dentro de la evaluación económica el sistema de análisis conocido más sencillo es el análisis de minimización de costos, que no es más que un estudio en que la efectividad de un tratamiento tiene distintas opciones y que estas presenten los

mismos riesgos y los mismos efectos adversos; es decir, se busca la alternativa más económica de las opciones estudiadas⁶⁵.

2.4.2. Análisis costo - utilidad

En el análisis costo-utilidad los costos de una intervención son medidos y expresados en unidades monetarias, y los resultados son medidos tomando en cuenta que es lo que los pacientes ganan con el tratamiento médico. En este tipo de análisis los resultados no son medidos con variables clínicas objetivas, sino con las valoraciones subjetivas que los pacientes hacen del efecto del tratamiento. Este tipo de análisis requiere por lo tanto que se asigne un valor, que los economistas denominan utilidad, a los resultados globales del tratamiento. Un valor de utilidad es una medida de las preferencias de los pacientes en relación con su estado de salud, o con el resultado de una intervención determinada⁶⁶.

2.4.3. Análisis costo - beneficio

En el análisis costo-beneficio se compara el costo de una intervención médica con el beneficio que produce. Tanto los costos como los beneficios son medidos con las mismas unidades monetarias. Puede usarse básicamente para dos fines: para comparar los costos y los beneficios totales de un tratamiento con los de otro, o bien para comparar los costos y

beneficios adicionales asociados al uso de uno u otro tratamiento. Cuando se desea comparar los costos y beneficios asociados al uso de un tratamiento que podría sustituir a otro que ya se está aplicando, se valora el incremento del costo de este tratamiento y el de los beneficios que produce. El incremento de costo de un nuevo tratamiento es el costo de este tratamiento comparado con el tratamiento convencional. Análogamente, el incremento de beneficio resulta de comparar el beneficio obtenido con el nuevo tratamiento con el tratamiento convencional. Para las comparaciones de costos y beneficios totales se suele preferir el análisis de incremento de costes, porque permite precisar las diferencias entre dos modalidades de tratamiento⁶⁷.

2.4.4. Análisis costo - efectividad

El análisis costo-efectividad compara los costos de una intervención expresada en términos monetarios con su efectividad, medida en términos clínicos (por ej., número de muertes evitadas, o cambio en una variable clínica intermedia). Los resultados del análisis costo-efectividad suelen presentarse como una razón entre costos y efectos clínicos (por ej. en dólares por vida salvada, o dólares por disminución general media de un 10 % de la presión diastólica). Al igual que con el análisis costo-beneficio, se pueden comparar los incrementos

de los costos totales y de la efectividad clínica de un nuevo tratamiento con los del tratamiento convencional⁶⁸.

Esta evaluación es la más empleada. No siempre los resultados son iguales entre dos o más opciones. Es adecuado este análisis cuando tengamos programas con un único y común efecto o resultado, aunque diferente en magnitud como por ejemplo el caso de dos fármacos usados para el tratamiento del cáncer de próstata⁶⁹.

a. Efectividad

La efectividad es la capacidad de un programa o intervención para alcanzar objetivos bajo condiciones de campo es decir no ideales⁶⁹. El análisis costo-efectividad utiliza este denominador.

La identificación y medición de la efectividad es el punto cardinal del análisis costo-efectividad y la elección de la unidad de medición dependerá, entre otros, de los objetivos de la intervención y de los recursos para poder medirlo. Algunos ejemplos de indicadores de efectividad son: vidas salvadas (o muertes evitadas), años de vida ganados, días libres de dolor o de síntomas, casos correctamente diagnosticados, complicaciones evitadas, reducción de la presión arterial o de valores plasmáticos de colesterol, porcentaje de logro de objetivos terapéuticos, entre otros⁶⁹.

Se pueden utilizar uno o varios indicadores de efectividad, de manera que el profesional de salud que decida pueda valorar los diversos indicadores en función de sus propios criterios de decisión⁶⁹.

b. Costos

Los costos a considerar pueden ser directos, indirectos e intangibles. Los costos directos están relacionados de manera muy estrecha con el objetivo principal del proyecto, mientras que los indirectos presentan una naturaleza secundaria. Los intangibles son aquellos que no pueden ser valorados en el mercado⁷⁰.

- **Costos directos:** Médicos, enfermeras, químicos farmacéuticos, medicamentos o fármacos, etc.
- **Costos indirectos:** Principalmente la pérdida de producción debida al tiempo que el enfermo y sus acompañantes dejan de dedicar al trabajo.
- **Costos intangibles:** Sería el valor del dolor y el sufrimiento del paciente y de su familia causado por la participación en un programa de salud^{70,71}.

El costo económico del cáncer de próstata es importante y en constante aumento. El número de casos ha ido en incremento de manera casi exponencial desde el inicio de los noventa⁷¹.

En Holanda, Suecia, Canadá y los Estados Unidos se considera que el costo del cáncer de próstata representa entre 5 a 6% del presupuesto derivado del sector salud para el tratamiento y manejo de todos los cánceres. Se considera que tan sólo en Canadá se gastan alrededor de 3 222 millones de dólares en el sistema de salud, convirtiéndose esto en una carga económica para los demás sectores que requieren financiamiento⁷¹.

c. Cálculo de la razón costo-efectividad

La razón costo efectividad es la medida que sintetiza los resultados de un análisis costo-efectividad y se expresa de la siguiente manera:

$$\text{Costo/Unidad de efectividad}$$

Las unidades pueden ser nuevos soles, dólares u otra unidad monetaria sobre años de vida salvados o reducción de valores plasmáticos dependiendo de la medida de efectividad. La opción a escoger u óptima es la que posea un valor numérico menor para esta relación, entendiéndose por ejemplo que la intervención A tiene una relación costo-efectividad menor que B, por lo tanto la opción A es la más óptima, según este tipo de evaluación económica⁶⁹.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio

El presente es un estudio farmacoepidemiológico, farmacoeconómico, que sigue un diseño de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y comparativo; tiene como objetivo determinar y comparar la relación costo-efectividad de acetato de leuprolide 7,5 mg frente a goserelina 3,6 mg.

3.2. Descripción de los sujetos participantes

Se revisaron historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, con edades entre 50 a 79 años, que iniciaron o reiniciaron tratamiento con alguno de los fármacos mencionados, entre enero 2008 a diciembre 2011, en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” (CMN “CMST”).

3.3. Materiales

- Historias clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios que acudieron a los consultorios externos de los servicios de Urología u Oncología, diagnosticados con cáncer de próstata, a quienes se les prescribió alguno de los fármacos considerados en este estudio.
- Fichas de recolección de datos (incluyó datos como: nombre del paciente, el CIP o código onconaval, edad, fármaco empleado, periodo de tratamiento, valores de PSA y su evolución) (Anexo 1).

- Reportes de consumo de medicamentos por paciente (consumo anual o mensual) así como el costo de estos durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2011 (Anexo 3).

3.4. Población y muestra

La población estuvo constituida por 135 historias clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios (con un nivel de PSA mayor a 4 ng/mL) que acudieron a los consultorios externos de los servicios de Urología u Oncología, diagnosticados con cáncer de próstata y a quienes se les prescribió acetato de leuprolide 7,5 mg (Lupron Depot® 7,5 mg) o goserelina 3,6 mg (Zoladex® 3,6 mg).

Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, en un primer momento, se obtuvo 27 historias clínicas de pacientes con indicación de acetato de leuprolide 7,5 mg y 23 historias clínicas de pacientes con indicación de goserelina 3,6 mg, para obtener una muestra homogénea se realizó un muestreo aleatorio en el grupo de pacientes con indicación de acetato de leuprolide 7,5 mg, obteniéndose una muestra de 23 pacientes tanto para acetato de leuprolide 7,5 mg como para goserelina 3,6 mg.

3.4.1. Selección de los pacientes

a. Criterios de inclusión

- Pacientes con edades entre 50 y 79 años con diagnóstico de cáncer de próstata que iniciaron o reiniciaron

tratamiento con los fármacos en estudio, entre enero 2008 a diciembre 2011.

- Pacientes que iniciaron la terapia farmacológica de bloqueo androgénico total junto con bicalutamida 150 mg y que por lo menos hayan recibido tratamiento continuo de 2 a 6 meses con acetato de leuprolide 7,5 mg (inyectable) o goserelina 3,6 mg (inyectable).

b. Criterios de exclusión

- Pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico (orquiectomía, prostectomía, radioterapia u otros similares) de manera previa o paralela al tratamiento con los fármacos involucrados en el estudio.
- Pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de cumplir los 2 meses de administración continua con los medicamentos en mención.
- Pacientes que no iniciaron la terapia farmacológica de bloqueo androgénico total junto con bicalutamida 150 mg o que hayan iniciado o estén recibiendo flutamida 250 mg.
- Historias clínicas que no presenten resultados de PSA basales y que no reporten control serológico de PSA en ningún período después del inicio o reinicio del tratamiento.

3.5. Metodología

3.5.1. Recopilación de datos a partir de las historias clínicas

- Se revisaron y seleccionaron historias clínicas obtenidas del servicio de Bioestadística del CMN “Cirujano Mayor Santiago Távara”.
- Aplicando criterios de inclusión se obtuvieron 135 historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.
- Aplicando criterios de exclusión se obtuvieron 46 historias clínicas.
- Se distribuyeron en 2 grupos:
 - Grupo “A”: con prescripción de acetato de leuprolide 7,5 mg (n=23).
 - Grupo “B”: con prescripción de goserelina 3,6 mg (n=23).
- Los datos relevantes para esta investigación se trasladaron a la ficha de recolección de datos (Anexo 1).

3.5.2. Consumo y costo de los medicamentos en la terapia oncológica

Se analizó el consumo de los medicamentos, correspondiente al período de estudio de cada paciente, cuya historia clínica fue incluida en la muestra mediante los reportes de consumos mensuales y anuales de la Farmacia Onconaval del CMN “CMST”. Se determinó el costo que representó para el hospital

el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata en estos pacientes.

3.5.3. Análisis costo-efectividad

a. Determinación de la efectividad

Se determinó la efectividad expresada en porcentaje promedio de reducción de niveles séricos de PSA, valores menores a 4,0 ng/mL, que es el logro del objetivo terapéutico, obtenido a partir de los 2 meses para los dos bloques de tratamiento.

b. Determinación del costo medio de la terapia oncológica por paciente

Para ello se determinó, primero el costo total, el cual resultó para acetato de leuprolide 7,5 mg de la suma de los valores que se obtienen de multiplicar el número de unidades inyectables por su respectivo costo, y para goserelina 3,6 mg del mismo modo. Estos resultados de costos luego se dividen por el número de pacientes correspondientes para cada grupo, obteniéndose el costo medio por paciente.

c. Determinación del costo-efectividad

El costo-efectividad se obtiene dividiendo el costo medio por paciente entre la efectividad (el % de reducción medio de PSA) para los grupos con ambos medicamentos,

realizándose a continuación la comparación entre dichos grupos.

3.5.4. Análisis de datos

Se digitó en una base Excel (Anexo 2) y se procesó utilizando el programa estadístico SPSS versión 22.

El análisis de datos se realizó en dos fases:

a. Estadística descriptiva

- Se realizó en base a frecuencias, medias, desviación estándar, error estándar y coeficiente de variación, referido a los valores de PSA.
- Para los datos de edades, servicio que prescribió el fármaco, unidades de ampollas, la estadística descriptiva se realizó en base a frecuencias y medias.

b. Estadística inferencial

Se aplicó la prueba estadística t student para muestras independientes entre ambos grupos de tratamiento para determinar, con “n” iguales, si existe o no diferencias significativas entre los valores de PSA en los dos grupos de tratamiento.

IV. RESULTADOS

La muestra de pacientes pertenecientes al estudio se encuentra distribuida en dos grupos, el primer grupo constituido por pacientes que recibieron tratamiento con acetato de leuprolide 7,5 mg y el segundo por quienes recibieron tratamiento con goserelina 3,6 mg (Tabla 1).

El mayor porcentaje de pacientes se encuentra comprendido entre las edades de 70 - 79 años (58,70 %), en tanto que el menor porcentaje está dada por los pacientes que se encuentran entre las edades de 50 - 59 años (15,22 %).

En la tabla 2 se describe la distribución de los pacientes según el Servicio que realizó la prescripción del fármaco, encontrándose que el mayor porcentaje proviene del servicio de Oncología (58,70 %); sin embargo, para quienes se les prescribió acetato de leuprolide 7,5 mg se observa que el mayor porcentaje de estos proviene del servicio de Urología (52,17 %).

En las tablas 3 y 4 se detalla la estadística descriptiva de los valores de PSA (ng/mL) de pacientes con tratamiento de cáncer de próstata según fármaco prescrito. En el anexo 2 se detallan los valores de PSA iniciales y finales de los pacientes tratados con acetato de leuprolide 7,5 mg o goserelina 3,6 mg.

Tabla 1. Distribución de pacientes por grupo de edad según fármaco oncológico prescrito

Fármaco		Grupo de edad (años)			Total
		50 - 59	60 - 69	70 - 79	
Acetato de leuprolide 7,5 mg	n	4	5	14	23
	%	17,39	21,74	60,87	100,00
Goserelina 3,6 mg	n	3	7	13	23
	%	13,04	30,43	56,52	100,00
Total	n	7	12	27	46
	%	15,22	26,09	58,70	100,00

Promedio de edad (años)	69,76
-------------------------	-------

Tabla 2. Distribución de pacientes por fármaco oncológico prescrito según Servicio

Fármaco	Servicio				Total	
	Oncología		Urología			
	n	%	n	%	n	%
Acetato de leuprolide 7,5 mg	11	47,83	12	52,17	23	50
Goserelina 3,6 mg	16	69,57	7	30,43	23	50
Total	27	58,7	19	41,3	46	100

A continuación se detalla lo observado en las tablas 3 y 4:

Se observa que en el grupo de pacientes tratados con acetato de leuprolide 7,5 mg hay una reducción en los niveles de PSA, de 85,84 %, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

En cuanto al grupo de pacientes tratados con goserelina 3,6 mg se observa que también hay una reducción en los niveles de PSA, de 90,722 %, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Al realizar el análisis en referencia a los valores de PSA (ng/mL) iniciales entre acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Analizando los valores de PSA finales, de 1,321 ng/mL y 0,823 ng/mL, para acetato de leuprolide y goserelina respectivamente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Al realizar la comparación entre acetato de leuprolide y goserelina, en referencia al porcentaje de reducción en los niveles de PSA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), es decir no existe evidencia en contra de que las medias de ambas muestras sean estadísticamente iguales.

Tabla 3. Estadística descriptiva de valores de PSA según fármaco prescrito

PSA	Acetato de leuprolide 7,5 mg				Goserelina 3,6 mg			
	Media (ng/mL)	Desviación estándar	Error estándar	Coefficiente de variación	Media (ng/mL)	Desviación estándar	Error estándar	Coefficiente de variación
Inicial	17,653	15,028	4,076	0,851	15,583	12,952	6,523	0,831
Final	1,321	0,613	0,128	0,464	0,823	0,666	0,139	0,810
Variación	16,332	15,215	4,101	0,932	14,760	12,962	6,519	0,878
% Variación	85,840	11,719	2,457	0,137	90,722	11,472	2,399	0,126

Tabla 4. Estadística descriptiva de valores de PSA según fármaco prescrito

PSA	Acetato de leuprolide 7,5 mg		Goserelina 3,6 mg		Acetato de leuprolide y goserelina	
	Media (ng/mL)	Desviación estándar	Media (ng/mL)	Desviación estándar	t	P
Inicial	17,653	15,028	15,583	12,952	0,5005	0,619
Final	1,321	0,613	0,823	0,666	2,642	0,011
Variación	16,332	15,215	14,760	12,962	0,377	0,708
% Variación	85,840*	11,719	90,722*	11,472	1,428	0,160

(*) Nivel de significancia del 5 %

Análisis económico

En la tabla 5 se describe el consumo de medicamentos (unidades de inyectables) oncológicos prescritos; de esta manera, para el grupo de pacientes tratados con acetato de leuprolide 7,5 mg se observa que el mayor consumo de medicamentos se dio en el año 2010 y el menor en el 2008, en tanto que para el grupo de pacientes tratados con goserelina 3,6 mg el mayor y menor consumo de medicamentos se dio en el año 2009 y 2008 respectivamente. Por último se aprecia que hubo un mayor consumo de unidades de inyectables de acetato de leuprolide 7,5 mg en comparación con goserelina 3,6 mg.

Tabla 5. Consumo de medicamentos (unidades de inyectables) oncológicos prescritos

Medicamento	Consumo de medicamentos en unidades por año				Total
	2008	2009	2010	2011	
Acetato de leuprolide 7,5 mg (n=23)	68	82	97	72	319
Goserelina 3,6 mg (n=23)	59	91	90	63	303

Fuente: Farmacia ONCONAVAL del CMN "CMST"

Tabla 6. Costo unitario de fármacos oncológicos prescritos

Fármaco	Costo unitario de la ampolla	
	(S/.)	(\$) *
Acetato de leuprolide 7,5 mg	961	345,68
Goserelina 3,6 mg	507,5	182,55

Fuente: Oficina de Economía del CMN "CMST". El costo de los fármacos se mantuvo constante durante el período de estudio.

* El tipo de cambio es de S/. 2,780 por dólar U.S.A. a la fecha 4 de octubre de 2013 según el Ministerio de Economía y Finanzas del Perú.

En la tabla 6 se describe el costo unitario de los fármacos oncológicos prescritos, observándose que acetato de leuprolide 7,5 mg presenta un mayor costo unitario que goserelina 3,6 mg.

Tabla 7. Costo total de fármacos oncológicos prescritos por tiempo de tratamiento

Costos	Grupo con indicación de acetato de leuprolide 7,5 mg (n=23)	Grupo con indicación de goserelina 3,6 mg (n=23)
	(S/.)	(S/.)
Costo medio por paciente	13 328,65	6 685,76
Costo del consumo total	306 559	153 772,50

Se observa que los costos que generan el consumo de medicación oncológica al CMN "Cirujano Mayor Santiago Távara" son más elevados para acetato de leuprolide 7,5 mg, el cual es de 306 559 nuevos soles. También se muestra que goserelina 3,6 mg presenta menor "costo medio por paciente" que acetato de leuprolide 7,5 mg.

Tabla 8. Costo total de todos los medicamentos oncológicos

	Costo total por año (S/.)				Total
	2008	2009	2010	2011	
Costo del consumo total	2 855 752,64	3 925 505,58	4 353 793,38	3 604 887,28	14 739 938,88

Tabla 9. Relación porcentual entre el costo total de todos los medicamentos oncológicos y el costo de los fármacos en estudio

	Costo del consumo por año (S/.)				Total
	2008	2009	2010	2011	
Costo del consumo total	2 855 752,64	3 925 505,58	4 353 793,38	3 604 887,28	14 739 938,88
Costo del consumo de acetato de leuprolide y goserelina	95 290,50	124 984,50	138 892,00	101 164,50	460 331,50
Relación porcentual (%)	3,34	3,18	3,19	2,81	3,12

En la tabla 8 se describe el costo del consumo total de medicamentos empleados en el tratamiento de cáncer; es decir, el costo del consumo de los diferentes medicamentos empleados en los diferentes tipos de cánceres, de esta manera se observa que desde el 2008 hasta el 2010 se registró un claro incremento en los costos por dicho consumo.

En relación a cifras brutas, se observa que en el año 2008 y 2010 se dio el menor y mayor costo del consumo total de medicamentos oncológicos, respectivamente.

En la tabla 9 podemos observar qué porcentaje representó el costo del consumo de acetato de leuprolide y goserelina en relación con el costo del consumo total de los medicamentos oncológicos; observándose que en el año 2008 dicho costo representó el 3,34 % del costo del consumo total, en tanto que para el año 2011 representó el 2,81 % del costo del consumo total.

En relación a cifras brutas, se observa que en el 2008 y 2010 se dio el menor y mayor costo del consumo de acetato de leuprolide y goserelina, respectivamente.

En la tabla 10 se muestra la relación costo-efectividad de los fármacos oncológicos prescritos, acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg, encontrándose que goserelina 3,6 mg presenta la menor relación costo-efectividad, la cual es de 73,69 nuevos soles por porcentaje de reducción de PSA, en comparación con acetato de leuprolide 7,5 mg.

Tabla 10. Análisis costo-efectividad de fármacos oncológicos prescritos

	Grupo con indicación de acetato de leuprolide (n=23)	Grupo con indicación de goserelina (n=23)
Costo/paciente (nuevos soles)	13 328,65	6 685,76
Efectividad (media % reducción PSA)	85,84	90,72
Costo-efectividad (soles por porcentaje de reducción de PSA)	155,27	73,69

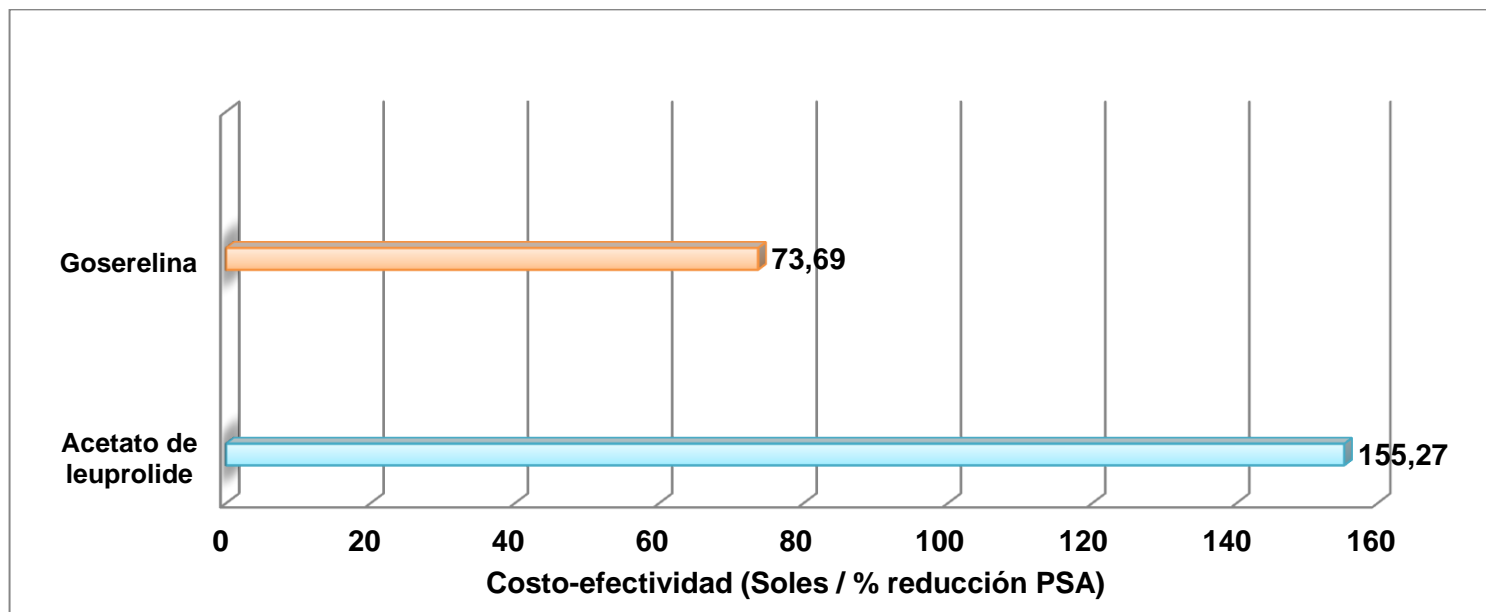


Figura 3. Costo - efectividad de fármacos oncológicos prescritos

V. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en el CMN “CMST” con la finalidad de conocer la mejor relación costo-efectividad de dos fármacos prescritos y usados en el tratamiento de pacientes con diagnósticos de cáncer de próstata. Es un estudio farmacoeconómico, que sigue un diseño observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y comparativo, realizado a fin de identificar la alternativa más costo-efectiva, que al mismo tiempo haya contribuido en la remisión de la enfermedad, y permita identificar si el gasto en este tipo de fármaco es el más rentable para el establecimiento de salud. Se compara el costo-efectividad del uso de acetato de leuprolide 7,5 mg frente a goserelina 3,6 mg en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata; para lo cual se revisaron un total de 135 historias clínicas de este grupo de pacientes; sin embargo, uno de los principales inconvenientes encontrados en muchas de las historias clínicas es que no se reportan los datos iniciales de PSA, o, en su defecto, no se reporta de manera clara y ordenada, por lo que se descartaron estas historias clínicas, pues no nos brindan la información necesaria para la realización del estudio.

Se optó por el tipo de método de análisis farmacoeconómico de costo-efectividad porque los efectos sobre la salud se miden en unidades naturales de efectividad^{68,69}; en nuestro caso, el efecto clínico es el porcentaje de reducción de PSA, a diferencia del resto de análisis farmacoeconómicos, donde los efectos sobre la salud se miden de manera distinta, así, en el

análisis de costo-utilidad la efectividad se ajusta por la calidad de vida⁶⁶, en el análisis de costo-beneficio los efectos sobre la salud se miden en unidades monetarias⁶⁷, y en el análisis de minimización de costos los efectos sobre la salud no necesariamente se miden en unidades naturales de efectividad⁶⁵. Los efectos sobre los recursos para los cuatro análisis se miden en unidades monetarias.

Se confirma que un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata es la edad, tal como lo refiere la Sociedad Americana de Cáncer¹, donde la edad promedio de diagnóstico del cáncer de próstata es de 67 años; en nuestro estudio la edad promedio de diagnóstico del cáncer de próstata entre los participantes fue aproximadamente de 69,76 años (Tabla 1).

Se confirma que la efectividad es similar entre las drogas acetato de leuprolide y goserelina, ambos en combinación con bicalutamida, tal como se evidencia en el estudio de Sarosdy MF, Schellhammer PF, *et al*⁷² en 1998. Hay que resaltar que en dicho estudio se hizo una comparación de eficacias y tolerabilidad para acetato de leuprolide y goserelina, en combinación con bicalutamida y flutamida llegando a la conclusión que la eficacia es similar en todas las combinaciones a excepción de la combinación de acetato de leuprolide junto a flutamida, la cual presentó menor eficacia; sin embargo, en nuestro estudio no se tomó en cuenta dicha asociación que presentó menor eficacia, pues discriminamos el uso de flutamida en el grupo de pacientes que pertenecen al estudio.

Se confirma, igual que en el estudio de Bonzani RA, Stricker HJ, *et al*⁷³ en 1998, que el tratamiento del cáncer de próstata representa un alto costo por parte de los pacientes; en este caso, dicho costo es asumido por la institución, lo cual tiene un impacto significativo en el sistema de salud del país y en la economía de los hogares y, a la vez dicho costo tiende a aumentar a través del tiempo⁶². En los estudios Bonzani RA, Stricker HJ, *et al*⁷³ y Nygård R, Norum J, *et al*⁷⁴ se compararon los costos de tratamiento de acetato de leuprolide y goserelina, respectivamente, frente a la orquiectomía; evidenciándose que en ambos estudios la orquiectomía fue el tratamiento de elección en monoterapia para los pacientes con una esperanza de vida de más de 9 meses y más de 2 años, respectivamente. En nuestro grupo de estudio han sido excluidos aquellos pacientes que fueron sometidos a tratamientos quirúrgicos, que puedan interferir en la valoración de los niveles de PSA, tal como la orquiectomía.

El bloqueo androgénico total^{25,26} empleado en el tratamiento del cáncer de próstata es utilizado en el CMN por los servicios de Oncología y Urología, siguiendo las recomendaciones de organismos internacionales como National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁰ y American Cancer Society (ACS)³². Este tratamiento resulta de la combinación de agonistas LHRH (acetato de leuprolide, goserelina, etc) y antiandrógenos (bicalutamida, flutamida, etc)^{20,25,32}. En el estudio de Bayoumi AM, Brown AD, *et al*⁷⁵ del 2000, se evidencia ser más costo-efectiva que la monoterapia (uso sólo de agonistas LHRH).

Más del 75 % de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en el estadio II al momento del diagnóstico; el médico generalmente inicia bloqueo androgénico total de 2 a 4 meses y según la evolución del paciente toma la decisión de continuar, suspender o iniciar otro tipo de tratamiento.

El tipo de terapia de privación androgénica utilizada en el CMN varía según el servicio que prescribe el medicamento, pues el servicio de Oncología prescribe el uso de la terapia de bloqueo androgénico intermitente, en los cuales se implementan periodos de privación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con PSA y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses)²³, a diferencia del servicio de Urología que utiliza terapia de privación androgénica continua que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece²⁷. El aspecto importante, en cuanto a los beneficios de la terapia de privación androgénica intermitente, es que la eficacia oncológica es similar a la terapia continua y con menos episodios de efectos adversos, de acuerdo con lo establecido en las guías de la Asociación Europea de Urología del 2010²³.

En los pacientes de estudio se evidenció principalmente 3 reacciones adversas a los medicamentos administrados, aproximadamente 50 % de los pacientes presentaron nicturia, 35 % incontinencia urinaria y 15 % sofocos nocturnos (Anexo 4).

Otra manera de comparar la efectividad del tratamiento es mediante la medida de testosterona sérica; sin embargo, no se pudo recabar esta información de las historias clínicas debido a que el CMN no realiza dicha prueba, solo realiza la medición de PSA para evaluar el progreso del tratamiento.

En la actualidad existe diversidad de estrategias de supresión de andrógenos como lo evidencia el estudio de Penson DF, Ramsey S, *et al*⁷⁶ del 2005, evidenciándose además en los estudios de Nygård R, Norum J, *et al*⁷⁴, Bayoumi AM, Brown AD, *et al*⁷⁵ y Penson DF, Ramsey S, *et al*⁷⁶, que la orquiectomía resulta ser la estrategia más costo-efectiva al compararlo con la monoterapia de acetato de leuprolide, goserelina o el bloqueo androgénico total; sin embargo esta estrategia resulta ser muy difícil de aceptar por los pacientes por la clara pérdida de la calidad de vida⁷⁵.

Existen estudios de comparación entre los diferentes agonistas LHRH como el realizado por Iannazzo S, Pradelli L, *et al*⁷⁷ en el 2011 donde analizaron las cinco drogas disponibles de LHRH en el Servicio Nacional de Salud Italiano (SNIS): leuprolide 11,25 y 22,5 mg, triptorelina 11,25 mg, buserelina 9,9 mg y goserelina 10,8 mg; se obtuvo como resultado que leuprolide es la que presenta la menor relación costo-efectividad de las cinco drogas LHRH utilizadas, a diferencia de nuestro estudio, donde la que presentó menor relación costo-efectividad fue goserelina 3,6 mg; sin embargo, la dosificación utilizada en dicho estudio fue diferente al tomado en el nuestro, ya que en ella se utilizó la dosificación trimestral de la droga, en tanto que en nuestro

estudio se utilizó la dosificación mensual la cual era de mayor uso o prescripción en el CMN.

En cuanto al consumo de ampollas de acetato de leuprolide y goserelina, notamos que se registró un incremento desde el 2008 hasta el 2010, sin embargo, se observa que dicho consumo disminuyó en el 2011 (Tabla 5); esta disminución se debe al ingreso del medicamento degarelix, el cual es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y tiene la ventaja de reducir de manera más rápida los niveles de testosterona y no causar exacerbación del tumor como lo hacen los agonistas de la LHRH³².

En la reducción y porcentaje de reducción de los niveles de PSA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes a quienes se les prescribió acetato de leuprolide 7,5 mg y el grupo de pacientes a quienes se les prescribió goserelina 3,6 mg.

Finalmente se puede afirmar que goserelina 3,6 mg presenta una menor relación costo-efectividad en comparación con acetato de leuprolide 7,5 mg.

VI. CONCLUSIONES

1. La alternativa más costo-efectiva estimada en el tratamiento del cáncer de próstata en el CMN durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2011 fue goserelina 3,6 mg.
2. Acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg presentaron una relación costo-efectividad de 155,27 y 73,69 nuevos soles por porcentaje de reducción de PSA, respectivamente; observándose que goserelina 3,6 mg presenta la menor relación costo-efectividad.
3. Acetato de leuprolide 7,5 mg y goserelina 3,6 mg presentaron un porcentaje de reducción de PSA de 85,84 y 90,72 %, respectivamente; logrando alcanzar ambos los objetivos terapéuticos al presentar niveles de PSA menores a 4 ng/mL, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).
4. El tratamiento que representó el mayor costo total y costo medio por paciente en el CMN, durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2011, fue acetato de leuprolide 7,5 mg.

VII. RECOMENDACIONES

- Por los resultados obtenidos en el presente estudio, se sugiere tener presente como mejor alternativa en el tratamiento del cáncer de próstata a goserelina 3,6 mg, al ser esta la alternativa más costo-efectiva en el tratamiento del cáncer de próstata.
- Se recomienda la realización de más estudios de investigación de los diversos fármacos empleados en el tratamiento del cáncer de próstata (tales como: triptorelina 11,25 mg, degarelix 80 mg, etc) para tener una mayor diversidad de esquemas de tratamientos que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes y a la vez racionalizar el gasto que hace la institución en estos medicamentos.
- Se recomienda hacer un mejor seguimiento de las reacciones adversas que pueden presentar los pacientes al recibir estos medicamentos, para que de esta manera el tratamiento sea eficaz y seguro, además de darle una mejor calidad de vida al paciente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, [Sede Web], [Acceso 09 de abril de 2013]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C60-C63>
2. National Cancer Institute, Definición de cáncer de próstata, [Sede Web], [Acceso 09 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata>
3. American Cancer Society, Cáncer de la próstata: Guía detallada. Estadísticas [Sede Web], [Acceso 09 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-what-is-key-statistics>
4. National Cancer Institute, SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer [Sede Web], [Acceso 09 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.htm>
5. National Cancer Institute, Tipos comunes de cáncer en la población hispana [Sede Web], [Acceso 09 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes-hispanos>.
6. Cruz GP, Carballo ER, Valdivia DA, Massip NJ, García HL. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en el adulto mayor. Rev Cubana Med Gen Integr, 2011, 27(1): 83-90.
7. Ministerio de Salud. Cifras nacionales de cáncer. Lima: MINSA; 2010.
8. Ministerio de Salud. Medidas especiales sobre compra de medicamentos oncológicos. Lima: MINSA; 2011.
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Dos mil 600 casos nuevos de cáncer prostático se registraron en el 2010, Lima: INEN; 2010.

10. Centro Medico Naval. Servicio de anatomía patológica; Programa Médico Onconaval; Incidencia de cáncer Hospital Naval años 1994-2012. Lima: CMN; 2013.
11. Herranz AF, Arias FF, Arrizabalaga MM, Calahorra FJ, Carballido RJ, Diz RR *et al.* Prostate cancer in the Community of Madrid in the year 2000.IV. Treatment. España: Actas Urol Esp; 2003; 27 (6): 418-27.
12. Argyropoulos A, Doumas K, Farmakis A, Aristas O. Characteristics of patients with stage T1b incidental prostate cancer. EEUU: Scand J Urol Nephrol; 2005; 39(4): 289-93.
13. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, Van Kerrebroeck P. Prospective study of the role of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and proven bladder outlet obstruction. Suecia: Eur Urol; 2008; 54(6): 1385-92.
14. Puppo P. Repeated negative prostate biopsies with persistently elevated or rising PSA: a modern urologic dilemma. Suecia: Eur Urol; 2007; 52: 639-41.
15. Lin CC, Extensive biopsies and transurethral prostate resection in men with previous negative biopsies and high or increasing prostate specific antigen. España, J Urol, 2009; 182(4): 1342-49.
16. Caceido CP, Chechile TG, Featherstone MM y cols: Determinación de factores pronósticos en el carcinoma prostático incidental. Arch Esp Urol, 1993; 46: 868-874.
17. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters G, Hopkins J, et al. Urología. México. Editorial Media Panamericana, Novena edición. 2008; 22:364-74.
18. Instituto Nacional de Cancerología - Bogotá. Guía de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas. Segunda edición. 2001; 14: 463-74.

19. American Cancer Society, ¿Cómo se clasifica por etapas el cáncer de próstata?, [Sede Web], [Acceso 21 de noviembre de 2013]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-early-staging>
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 4; 2013; 15-8.
21. Tito TJ. Relación entre PSA y patrones Gammagráficos de metastásis Ósea en pacientes con cáncer de próstata. Hospital Guillermo Almenara. EsSalud. Enero – Junio 2010. Tesis de Especialidad en urología. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011.
22. American Cancer Society. ¿Puede detectarse el cáncer de próstata en forma temprana?; [Sede Web]. [Acceso 21 de noviembre de 2013]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-early-detection>
23. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al.* Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte II: Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado, Recidivante y Resistente a la Castración. Actas Urol Esp, 2011; 35:565-79.
24. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, *et al.* Guía de la EAU Para el Cáncer de Próstata. Actas Urol Esp, 2009; 33:113-26.
25. Pronzato P, Rondini M. Hormonotherapy of Advanced Prostate Cancer. Ann Oncol, 2005; 16: 80-4.
26. Musé I, Sabine G. Hormoterapia del cáncer de próstata. Proyecciones clínico terapéuticas. Rev Med Uruguay, 2001; 17:9.
27. Estévez F. Hormonoterapia del Cáncer de Próstata. Farmacología Clínica. Rev Med Uruguay, 2001; 17:10-6.
28. Irani J. Is Shared Decision Making in Prostate Cancer Restrained by Evidence-Based Medicine? European Urology Supplements 2010. 9:782-7.

29. Miller K, Anderson J, Abrahamsson PA. Treatment of Prostate Cancer with Hormonal Therapy in Europe. *BJU Int*, 2009; 103:2-6.
30. Tunn U. The Current Status of Intermittent Androgen Deprivation (IAD) Therapy for Prostate Cancer: Putting IAD under the Spotlight. *BJU Int*, 2007; 99:19-22.
31. Rodríguez GN. Bloqueo androgénico intermitente en pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado. [Tesis para optar la especialidad en Urología]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2000.
32. American Cancer Society [Sede Web]. [Acceso 21 de noviembre de 2013]. Terapia hormonal (privación de andrógenos) contra el cáncer de próstata. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-treating-hormone-therapy>
33. Montgomery B, Nelson P, Vessella R, *et al.* Estradiol Suppresses Tissue Androgens and Prostate Cancer Growth in Castration Resistant Prostate Cancer. *BMC Cancer*, 2010; 10:244.
34. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A Phase 1-2 Trial of Diethylstilbestrol Plus Low Dose Warfarin in Advanced Prostate Carcinoma. *J Urol*, 1999; 161:169-72.
35. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the Management of Advanced Prostatic Cancer. A Controlled Prospective Study. *Br J Urol*, 1988; 61:140-2.
36. Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, *et al.* Comparison of Flutamide (SCH-13521) and Diethylstilbestrol in Untreated Advanced Prostatic Cancer. *Urology*, 1976; 8:231-3.
37. Huguet J, Maroto P, Palou J, *et al.* Cáncer de Próstata Hormonorresistente. Cambios en las Estrategias Terapéuticas Desde la Demostración de la Utilidad de la Quimioterapia. *Actas Urol Esp*, 2006; 30:123-33.
38. Shamash J. A Multi-Centre Randomised Phase III Trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and Diethylstilbestrol in

Castration-Resistant Prostate Cancer: Immediate vs Deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer*, 2011; 104:620-8.

39. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, *et al.* Is There a Role for Antiandrogen Monotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2001. 4:196-203.
40. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, *et al.* Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004; 45:457-64.
41. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, *et al.* Bilateral Orchiectomy With or Without Flutamide for Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 1998; 339:1036-42.
42. Morote J, Planas J. Pérdida de Masa Ósea en Pacientes con Cáncer de Próstata Sometidos a Deprivación Androgénica. *Actas Urol Esp*, 2011; 35:232-9.
43. Bohl CE, Gao W, Miller DD, *et al.* Structural Basis for Antagonism and Resistance of Bicalutamide in Prostate Cancer. *PNAS*, 2005; 102:6201-6.
44. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, *et al.* A Randomised Comparison of "Casodex" (Bicalutamide) 150 mg Monotherapy versus Castration in the Treatment of Metastatic and Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*, 1998; 33:447-56.
45. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, *et al.* Combined Androgen Blockade with Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: Long-Term Follow-Up of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival. *Cancer*, 2009; 115:3437-45.
46. Tyrrell CJ. Controversies in the Management of Advanced Prostate Cancer. *Br J Cancer*, 1999; 79:146-55.
47. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy with Bicalutamide 150 mg in Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology*, 2010; 76:1189-93.

48. Schally AV. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogs: Their Impact on the Control of Tumorigenesis. *Peptides*, 1999; 20:1247-62.
49. Sanofi Aventis Canada Inc. Eligard. Leuprolide Acetate for Injection. Leuprolide acetate for injectable suspension. 2011: 1-47.
50. Sharifi R, Browneller R. Serum Testosterone Suppression and Potential for Agonistic Stimulation During Chronic Treatment With Monthly and 3-Month Depot Formulations of leuprolide acetate for Advanced Prostate Cancer. *J Urol*, 2002; 168:1001-4.
51. Crawford ED, Blumenstein BA, Goodman PJ, et al. Leuprolide with and without flutamide in Advanced Prostate Cancer. *Cancer*, 1990; 66:1039-44.
52. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al. Comparison of goserelin and leuprolide in Combined Androgen Blockade Therapy. *Urology*, 1998; 52:82-8.
53. Brogden RN, Faulds D. Goserelin. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer. *Drugs Aging*, 1995; 6:324-43.
54. Astra Zeneca Canada Inc. Zoladex La. Goserelin Depot. Product Monograph. 2011: 1-34.
55. Bolla M, Gonzales D, Warde P, et al. Improved Survival in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy and Goserelin. *N Engl J Med*, 1997; 337:295-300.
56. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III Trial of Androgen Suppression using goserelin in Unfavorable-Prognosis Carcinoma of the Prostate Treated with Definitive Radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol*, 1997; 15:1013-21.
57. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus Orchiectomy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer: Final Results of a Randomized Trial. *Urology*, 1995; 46:220-6.

58. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, *et al.* A Prospective, Randomised Study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a Combination of the Two in the Treatment of Metastatic Prostatic Carcinoma. *Eur Urol*, 1996; 29:47-54.
59. Brogden RN, Faulds D. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer. *Drugs Aging*, 1995; 6:324-43.
60. Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, *et al.* Goserelin acetate and flutamide versus Bilateral Orchiectomy: A Phase III Eortc Trial (30853). *Urology*, 1993; 42:119-29.
61. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, *et al.* Comparison of an LH-RH Analogue (goserelin acetate, "Zoladex") with Combined Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: Final Survival Results of an International Multicentre Randomized-Trial. International Prostate Cancer Study Group. *Eur Urol*, 2000; 37:205-11.
62. Kotake T, Usami M, Akaza H, *et al.* Goserelin acetate with or without Antiandrogen or Estrogen in the Treatment of Patients with Advanced Prostate Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial in Japan. Zoladex Study Group. *Jpn J Clin Oncol*, 1999; 29:562-70.
63. González PG, Carballo ER, Valdivia DA, Massip NJ, García HL. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en el adulto mayor. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 2011; 27(1): 83-90.
64. Baly A, Toledo M, Rodríguez F. La economía de la Salud, la eficiencia y el costo de oportunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 2001; 17(4) 395-8.
65. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid; 1991.
66. Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2.a ed.) cap. 6, Oxford: Oxford University Press, 1997.

67. Schulman K, Linas BP. Pharmacoeconomics: state of the art in 1997. *Annu Rev Public Health*, 1997;18:529-48.
68. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC. Guidelines for pharmacoeconomics studies: recommendations from the Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*, 1997; 11: 159-68.
69. Mendoza P. Análisis costo-efectividad. En: *Evaluación económica en Salud*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1995: 47-60.
70. Martínez F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V. Métodos de Evaluación Económica en Salud Pública. En: *Salud Pública*. México: Mc Graw Hill Interamericana; 1999: 303-316.
71. Márquez HJ, Rojas BL, Ávila AN, Pacheco GC, Calderón FF. El costo del cáncer de próstata. ¿Qué esperamos?. *Revista de Urología*. México, 2005; Vol.65, (5): 307-8.
72. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM. *et al.* Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA. *Urology*, 1998 Jul; 52(1):82-8.
73. Bonzani RA, Stricker HJ, Peabody JO, Menon M. Cost comparison of orchiectomy and leuprolide in metastatic prostate cancer. Department of Urology, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, 1998, *J Urol*. Dec; 160(6 Pt 2):2446-9.
74. Nygård R, Norum J, Due J. Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis. Faculty of Medicine, University of Tromsø, N-9037 Tromsø, Norway, 2001, *Anticancer Res*, Jan-Feb; 21(1B):781-8.
75. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. Department of Medicine, University of Toronto, and Inner City Health Research Unit, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000 Nov 1; 92(21):1731-9.

76. Penson DF, Ramsey S, Veenstra D, Clarke L, Gandhi S, Hirsch M. The cost-effectiveness of combined androgen blockade with bicalutamide and luteinizing hormone releasing hormone agonist in men with metastatic prostate cancer. Department of Urology and Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, J Urol, 2005 Aug; 174(2):547-52.
77. Iannazzo S, Pradelli L, Carsi M, Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. Ad Res Health Economics & Outcomes Research, Torino, Italy. Value Health, 2011 Jan; 14(1):80-9.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombres y apellidos		Grado o parentesco	CIP y/o Código onconaval
Dirección			
Edad		Peso	
Nº de historia clínica		Fecha de inicio del tratamiento	
Tipo de medicamento utilizado		Dosis y frecuencia	
Duración del tratamiento			
Datos de PSA y su evolución			

Antecedentes personales y quirúrgicos
a)Personales
b)Quirúrgicos

ANEXO 2

VALORES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO (2008 – 2011)

Acetato de leuprolide 7,5 mg

Pacientes	CIP y/o Código ON	PSA Inicial (ng/mL)	PSA Final (ng/mL)	Variación de PSA (ng/mL)	Porcentaje Variación PSA (%)
TVM	ON112708	10,4	1,292	9,108	87,575
PBF	ON014302	9,24	1,580	7,660	82,900
CAA	ON126909	11,5	1,192	10,308	89,632
KAJJ	ON007501	15,2	1,999	13,201	86,848
JRF	ON092006	4,83	1,572	3,258	67,457
MAL	ON139910	31,1	0,493	30,607	98,415
LML	ON145910	36	1,421	34,579	96,052
CGF	ON091706	53,4	1,186	52,214	97,780
BAA	ON011802	8,3	2,386	5,914	71,253
KAC	ON125309	38,2	1,016	37,184	97,341
TLR	ON102907	7,24	2,199	5,041	69,627
SFS	ON117208	4,47	1,786	2,684	60,047
VSH	ON091206	9,08	1,184	7,896	86,966
MAM	ON140510	14	1,682	12,318	87,987
CPC	4599731	6,13	0,554	5,576	90,960
FZR	565398	6,74	1,438	5,302	78,665
DRL	5569606	7,53	2,424	5,106	67,803
LAO	ON086206	12,4	0,779	11,621	93,715
RRR	ON104607	48,17	1,577	46,593	96,726
MAJ	2680051	21,3	0,040	21,260	99,812
VAO	ON138710	37,46	0,564	36,896	98,494
VLM	ON009401	7,85	0,953	6,897	87,856
DBF	ON038204	5,48	1,073	4,407	80,414

ANEXO 2

VALORES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO (2008 – 2011)

Goserelina 3,6 mg

Pacientes	CIP y/o Código ON	PSA Inicial (ng/mL)	PSA Final (ng/mL)	Variación de PSA (ng/mL)	Porcentaje Variación PSA (%)
ATO	ON124309	5,25	0,700	4,550	86,667
VOJ	ON131009	17,3	0,224	17,076	98,707
LRS	ON096207	23,92	1,584	22,336	93,379
ZBF	ON018202	7,1	1,427	5,673	79,898
BMM	ON107107	57,1	0,989	56,111	98,268
CMH	ON045505	7,9	1,166	6,734	85,246
FLH	ON107007	34,5	1,105	33,395	96,798
MGP	ON129109	19,1	0,776	18,324	95,935
NYL	ON010501	4,53	0,649	3,881	85,681
OPN	ON139810	6,05	2,277	3,773	62,369
DVJ	ON146610	7,87	0,065	7,805	99,174
LOS	ON119608	8,2	0,573	7,628	93,018
MLP	ON027003	9,21	0,652	8,558	92,921
HRJ	ON128109	35,1	0,099	35,001	99,717
RVA	ON021103	4,17	1,757	2,413	57,864
GEP	ON143710	14,5	0,391	14,109	97,300
PRW	ON093206	8,11	0,268	7,842	96,691
CIV	ON117308	8,27	1,718	6,553	79,232
GRA	ON125509	10,3	0,404	9,896	96,075
GAR	ON101707	15,8	0,097	15,703	99,385
SSE	ON106907	17,5	0,139	17,361	99,208
SEE	7706145	29,5	1,804	27,696	93,885
SGR	ON103607	7,12	0,058	7,063	99,192

ANEXO 3

REPORTE DE CONSUMO DE MEDICAMENTO (2008 – 2011)

Acetato de leuprolide 7,5 mg

Pacientes	Unidades de ampollas
TVM	22
PBF	18
CAA	14
KAJJ	18
JRF	14
MAL	16
LML	9
CGF	13
BAA	20
KAC	9
TLR	11
SFS	18
VSH	16
MAM	13
CPC	11
FZR	11
DRL	18
LAO	16
RRR	12
MAJ	14
VAO	9
VLM	7
DBF	10

ANEXO 3

REPORTE DE CONSUMO DE MEDICAMENTO (2008 – 2011)

Goserelina 3,6 mg

Pacientes	Unidades de ampollas
ATO	12
VOJ	12
LRS	16
ZBF	15
BMM	22
CMH	19
FLH	12
MGP	12
NYL	13
OPN	11
DVJ	3
LOS	8
MLP	16
HRJ	15
RVA	17
GEP	10
PRW	10
CIV	6
GRA	14
GAR	16
SSE	15
SEE	18
SGR	11

ANEXO 4

Principales reacciones adversas de fármacos oncológicos prescritos

Reacciones adversas	Acetato de leuprolide 7,5 mg (n=23)		Goserelina 3,6 mg (n=23)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Nicturia	12	52,17	11	47,83	23	50,00
Incotinencia urinaria	8	34,78	8	34,78	16	34,78
Sofocos nocturnos	3	13,04	4	17,39	7	15,22
Total	23	100,00	23	100,00	46	100

ANEXO 5

Acetato de leuprolide 7,5 mg (Lupron Depot[®] 7,5 mg)*

Composición

El acetato de leuprolide es un nonapéptido sintético análogo de la hormona de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que se encuentra en forma natural. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural.

El nombre químico es: 5-Oxo-L-propil-L-histadil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida acetato (sal). Lupron Depot es una formulación de leuprorelina bajo la forma de acetato de leuprolide suministrado en frasco-ampolla que contiene microesferas liofilizadas estériles, las que cuando son mezcladas con el diluyente, se convierten en una suspensión, que debe ser administrada como una inyección intramuscular o subcutánea, una vez al mes.

Farmacodinámica

El acetato de leuprolide es un agonista GnRH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando es dado en forma continua y a dosis terapéuticas. Estudios en animales y en seres humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración crónica de acetato de leuprolide da por resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible con la discontinuación de la terapia. La administración de acetato de leuprolide ha resultado en inhibición del crecimiento de algunos tumores hormono-dependientes (tumores prostáticos en ratas macho Nobel y Dunning, y tumores mamarios DMBA-inducidos en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

En humanos, la administración de acetato de leuprolide da por resultado el aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la

* Fuente: Información del fabricante

hormona estimulante del folículo (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas).

Sin embargo, la administración continua de acetato de leuprolide resulta en una disminución de los niveles de LH, FSH y esteroides sexuales. En varones, la testosterona está reducida a los niveles de castración o prepuberales. En mujeres premenopáusicas los estrógenos están reducidos a niveles posmenopáusicos. Estos cambios hormonales ocurren dentro de un mes de la iniciación de la terapia medicamentosa a las dosis recomendadas.

Farmacocinética

El acetato de leuprolide no es activo cuando es dado oralmente. La biodisponibilidad de este agente luego de una inyección subcutánea es comparable a la administración intramuscular. La biodisponibilidad absoluta de la dosis de 7,5 mg fue estimada en 90 %.

Absorción: Después de la administración única de Lupron Depot en pacientes con carcinoma prostático, dosis de 3,75 mg y 7,5 mg por vía subcutánea e intramuscular, proporcionan concentraciones plasmáticas medias de acetato de leuprolide al fin de un mes de 0,7 ng/mL y 1,0 ng/mL, respectivamente. No hubo indicación de ninguna acumulación de droga. La inyección intramuscular de la formulación de 7,5 mg, en un estudio de pacientes varones orquiectomizados, mostró proporcionar concentraciones plasmáticas de leuprolide por un período de un mes. Igualmente, en un estudio que involucró pacientes con carcinoma prostático estadio D2 se detectaron niveles de acetato de leuprolide después de cuatro semanas de una dosis única de 7,5 mg, I.M. Niveles en suero de acetato de leuprolide 3,75 mg fueron medidos en 11 pacientes con cáncer de mama premenopáusico por 12 semanas. Los niveles medios de acetato de leuprolide estuvieron por encima de 0,1 ng/mL después de 4 semanas y permanecieron

estables luego de una nueva dosis (a 8 y 12 semanas). No hubo ninguna tendencia de acumulación de droga.

Distribución: El volumen medio de distribución de estado constante de leuprolide, después de la administración en bolo a pacientes voluntarios varones sanos, fue de 27 L. La unión a las proteínas del plasma humano in vitro varió de 43 a 49 %.

Metabolismo: En voluntarios varones sanos un bolo de 1 mg de leuprolide, administrado en forma intravenosa, reveló que la depuración sistémica media fue 7,6 L/h con una eliminación terminal de vida media de aproximadamente tres horas basado en un modelo de doble compartimiento. Estudios en animales han demostrado que leuprolide C14-identificado fue metabolizada en un péptido inactivo menor, un pentapéptido (metabolito I) tripéptidos (metabolitos II y III) y un dipéptido (metabolito IV). Estos fragmentos pueden ser metabolizados posteriormente.

La concentraciones plasmáticas de metabolito mayor (M-I) medidas en cinco pacientes con cáncer de próstata a los que se les dio Lupron Depot alcanzaron una concentración máxima dos a seis horas después de la dosis y fueron aproximadamente 6 % de la concentración pico de droga madre. Una semana después de la dosis, las concentraciones medias plasmáticas M-I fueron aproximadamente 20 % de las concentraciones medias de leuprolide.

Excreción: Después de la administración de Lupron Depot 3,75 mg a tres pacientes, menos del 5 % de la dosis fue recuperada como metabolito M-I y droga madre en la orina en 27 días.

Poblaciones especiales: No ha sido determinada la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Indicaciones

Cáncer de próstata Lupron Depot 3,75 mg y Lupron Depot 7,5 mg están indicados en el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado. Ofrece un tratamiento alternativo para el cáncer de próstata cuando no están

indicados o no son aceptables la orquiectomía o la administración de estrógeno. En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de Lupron Depot no ha sido diferente a la dosis de la inyección subcutánea diaria.

Reacciones Adversas

Cáncer de próstata: En la mayoría de pacientes los niveles de testosterona aumentaron sobre la línea base durante la primera semana, declinando de allí en adelante a niveles línea base o menores al final de la segunda semana de tratamiento.

La potencial exacerbación de los signos y síntomas durante las primeras semanas del tratamiento es una preocupación en los pacientes con metástasis vertebral u obstrucción urinaria o hematuria, lo que, si se agrava, puede derivar en problemas neurológicos como debilidad temporal o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

En un estudio clínico de acetato de leuprolide fueron reportadas las siguientes reacciones adversas, que tienen una posible o probable relación a la droga, como lo describe el médico tratante en un 5% o más de los pacientes que reciben la droga.

	Lupron Depot	
	N=56	(%)
Sistema cardiovascular		
Edema	7	(12,5)
Sistema gastrointestinal		
Náusea/vómito	3	(5,4)
Sistema endocrino		
Disminución del tamaño del testículo**	3	(5,4)
Bochornos/sudoración**	33	(58,9)
Impotencia**	3	(5,4)
Sistema Nervioso Central/Periférico		
Dolor general	4	(7,1)

Sistema respiratorio		
Disnea	3	(5,4)
Misceláneos		
Astenia	3	(5,4)

** Efecto fisiológico de la disminución de testosterona.

En este mismo estudio se reportaron las siguientes reacciones adversas, en menos del 5 % de los pacientes con Lupron Depot.

- Sistema cardiovascular: Angina, arritmia cardíaca.
- Sistema gastrointestinal: Anorexia, diarrea.
- Sistema endocrino: Ginecomastia, disminución de la libido.
- Sistema musculoesquelético: Dolor de huesos, mialgia.
- Sistema Nervioso Central/Periférico. Parestesia, insomnio.
- Sistema respiratorio: Hemoptisis.
- Sistema integumentario: Dermatitis, reacciones locales de la piel, crecimiento de pelo.
- Sistema urogenital: Disuria, frecuencia/urgencia, hematuria, dolor testicular.
- Misceláneos: Diabetes, fiebre/escalofríos, nódulo duro en la garganta, aumento de calcio, aumento de peso, aumento de ácido úrico.

Dosis y Administración

General: Lupron Depot debe ser administrado bajo supervisión médica. Como con otras drogas administradas por inyección, el lugar de la inyección debe ser variado periódicamente.

Guía de administración: La dosis recomendada de Lupron Depot se resume a continuación:

Dosis (mg)	Indicación
7,5	Cáncer de próstata

Goserelina 3,6 mg (Zoladex® 3,6 mg)*

Composición y Presentación

Zoladex se presenta en forma de un implante cilíndrico estéril, de color blanco a crema, en el cual el acetato de goserelina (equivalente a 3.6 mg de goserelina) está disperso en una matriz biodegradable de copolímero de ácido D, L- láctido y ácido glicólico. Se suministra en una jeringa aplicadora monodosis Safe System con una funda protectora, envasada con un desecante en una bolsa cerrada.

Farmacodinámica

La goserelina (Zoladex) es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa). Como naturalmente ocurre la hormona liberadora de hormona luteínica (LHRH) que es producida por el hipotálamo, la administración inicial o intermitente de goserelina estimula la liberación de gonadotropinas, hormona luteínica (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), de la glándula hipófisis anterior. A largo plazo, el uso sostenido de goserelina está asociado con una primera fase de aumento de los niveles de LH y FSH, seguido por su supresión.

Carcinoma prostático: La liberación de LH y FSH da como resultado un incremento transitorio de las concentraciones de testosterona. Sin embargo, la administración diaria continua de goserelina en el tratamiento de carcinoma prostático suprime la secreción de LH y FSH, con el consiguiente descenso de las concentraciones de testosterona y una castración farmacológica dentro de las 2 a 4 semanas siguientes a la administración inicial.

Farmacocinética

Absorción: Es más lenta en los primeros 8 días después de la inyección del implante de 3,6 mg que durante el resto del periodo de 28 días de dosis.

Distribución: Administración subcutánea de 250 mcg en solución acuosa de goserelina, el aparente volumen de distribución fue 44,1 y 20,3 L para hombres y mujeres, respectivamente.

Unión a proteínas: Bajo (aproximadamente 27 %).

Biotransformación: Vía hidrólisis de los aminoácidos C-terminal.

Vida media:

- Administración subcutánea de 250 mcg de una solución acuosa de goserelina.
- Hombres con función renal normal (*clearance* de creatinina >70 mL por minuto): 4,2 horas.
- Hombres con función renal deteriorada (*clearance* de creatinina <20 mL por minuto): 12,1 horas.
- Mujeres: 2,3 horas.

Aunque la vida media está incrementada en pacientes con función renal deteriorada, no se requiere ajuste de la dosis.

Inicio de acción: Incrementos transitorios de las concentraciones de testosterona y estradiol ocurren dentro de la primera semana de tratamiento. Una disminución de testosterona a niveles de castración y de estradiol a nivel posmenopáusico ocurre dentro de las semanas 2 a 4.

Tiempo de acción: La supresión de las concentraciones de testosterona a niveles de castración y supresión de las concentraciones de estradiol a niveles posmenopáusicos persisten durante todo el tratamiento.

Excreción: Posterior a la administración subcutánea de la solución acuosa.

- Hepática: < 10 %.
- Renal: > 90 % (20 % sin cambio).

Indicaciones

Tratamiento del carcinoma de próstata: Goserelina está indicada para el tratamiento paliativo de carcinoma de próstata.

Reacciones Adversas

Muchos de los efectos adversos de la goserelina están relacionados al hipoestrogenismo en mujeres e hipotestosteronismo en hombres. La reversibilidad del hipogonadismo clínico producido por la goserelina no ha sido establecida para el uso a largo plazo.

Hay un riesgo de pérdida incrementada de densidad trabecular ósea vertebral durante el tratamiento para endometriosis o cáncer de mama; algo de esta pérdida puede ser irreversible. Sin embargo, la pérdida usualmente es pequeña cuando el tratamiento está limitado a seis meses para la endometriosis, excepto en pacientes con factores de riesgo existentes (por ejemplo, historia de osteoporosis). Disminución de la densidad ósea también ha sido reportada en hombres quienes han tenido una orquiectomía o en aquellos que han sido tratados con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa).

Los efectos adversos siguientes han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica:

Estos indican necesidad de atención médica solo si continúan o son molestos:

- Incidencia más frecuente: > 50 %
En mujeres y hombres: Sofocos (sudor repentino y sensación de calor).
- Incidencia menos frecuente: 5 a 13 %

En mujeres y hombres: Visión borrosa; disminución de la libido (disminución del interés sexual); mareo; edema (hinchazón de pies o de piernas); dolor de cabeza; reacción del sitio de inyección (quemazón, prurito, enrojecimiento o

hinchazón en el lugar de la inyección); náuseas o vómitos; hinchazón o disminución de la sensibilidad de las mamas; problemas para dormir; incremento de peso.

Nota: Una exacerbación de la enfermedad endometrial, con un incremento transitorio en los síntomas (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica, induración), puede ocurrir prontamente después del inicio del tratamiento para endometriosis como un resultado del incremento temporal en el estradiol sérico.

Solo en hombres: Constipación; disminución del tamaño de los testículos; impotencia (inhabilidad para tener o mantener una erección); exacerbación del carcinoma prostático, transitorio (dolor óseo).

Nota: Una exacerbación del carcinoma prostático con un incremento transitorio o algunas veces severo en el dolor óseo o tumor, puede ocurrir prontamente después de la iniciación de la terapia para el carcinoma prostático, usualmente está asociado con el incremento en la testosterona sérica y usualmente disminuye con el tratamiento continuo de goserelina. Los analgésicos pueden ser requeridos en este momento. Otros signos y síntomas de cáncer de próstata, incluyendo dificultad para orinar y compresión vertebral, también pueden empeorar transitoriamente. Además, empeoramiento de los signos y síntomas neurológicos en pacientes con metástasis vertebral pueden dar como resultado debilidad temporal y parestesias de las extremidades inferiores; parálisis, con o sin complicaciones fatales es posible.

Dosis y Administración

Carcinoma de próstata:

Subcutáneo (dentro de la pared abdominal anterior), 3,6 mg (base) cada 28 días.